云 南 植 物 研 究 8(1): 87—92, 1986
Acta Botanica Yunnanica

三七中达马烷型皂甙的热不稳定性及酸水解产物

杨崇仁 倪凤仪* 周 俊 笠井良次 田中治
(中国科学院昆明植物研究所) (日本广岛大学医学部)

摘要 前人已证明人参和三七中富含的达马烷型人参皂甙在通常酸性水解下甙元即发生变化，而在弱酸(如50%醋酸，0.1*N*盐酸)条件下则形成次级皂甙。本文报道人参甙(ginsenosides)和三七甙(notoginsenosides)的水溶液在水浴上加热亦分别形成相应的C-20位去糖基的次级皂甙。联系到人参和三七均有在蒸煮加工后C-20位去糖基皂甙收率增大的趋势，似可认为人参和三七中的这类皂甙有相当一部分是在生药的加工泡制以及提取过程中形成的次级皂甙，而不一定是植物体的原生成分。将人参甙Rb_1单体以酸水解，不仅得到主产物人参二醇(3)，还分离到异去氢原人参二醇(5)、达马烷-20(22)-烯-3β，12β，26-三醇(6)、20(R)-达马烷-3β，12β，20，25-四醇(7)以及20(S)-和20(R)-原人参二醇(1、2)的混合物，从而认为这些微量成分与人参二醇一样均为达马烷型人参皂甙在酸性水解条件下C-20位糖基断裂后由真甙元的侧链转化形成的工作产物。

关键词 三七；人参；达马烷型皂甙；人参甙

三七(*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen)为我国著名中药，我们曾报道从其根[1、4、5、7、15]、茎叶[14]、花[11]和果[14]中分离到多种达马烷型四环三萜皂甙，除大量为人参(*P. ginseng* C. A. Meyer)中的各种人参甙(ginsenoside)外，并鉴定了三七甙(notoginsenoside) R_1，R_2，R_3，R_4，R_6，Fa，Fc及Fe等八个微量的新的皂甙成分。而且三七根中的主要皂甙成分与人参根一样均以人参甙Rb_1和Rg_1为主。迄今从三七中发现的皂甙，其甙元不是20(S)-原人参二醇(20(S)-protopanaxadiol)(1)就是20-(S)-原人参三醇(20(S)-protopanaxatriol)，我们将前者的皂甙称为Rb组皂甙，后者的皂甙称为Rg组皂甙，这些达马烷型四环三萜皂甙随着甙元和糖基的不同，其生理活性也各有特色。最近我们采用大孔吸附树脂层析法将三七和人参的总皂甙进行分组分离，分别得到Rb组和Rg组皂甙，工艺简单，适于生产，便于按不同生理活性加以利用[2]。皂甙用酸常法水解，甙元的侧链环化分别得到人参二醇(panaxadiol)(3)和人参三醇(panaxatriol)(4)，均为工作过程中形成的次

本文于1985年4月27日收到。

* 云南白药厂进修人员。

生甙元[9]。最近，魏均娴等报告从三七中分到几个新的皂甙元，即三七叶甙元A、C、D和E[12、13]，这就促使我们在以往工作的基础上对皂甙的化学性质进行检查。

首先，正如前人所注意到的，达马烷型四环三萜皂甙C_{20}位上所联结的糖基是很不稳定的，在较弱的酸性水解条件下（50%醋酸[10]、0.1N盐酸[6]等）就能断裂而形成次甙。我们发现这类皂甙对热也是很不稳定的，在水或稀醇中稍长时间加热的条件下我们成功地将一些人参甙和三七甙转化为其相应的次甙，如将人参甙Rb_1和Rd部分转化为人参甙Rg_3，将人参甙Rg_1部分转化为人参甙Rh_1，将人参甙Re部分转化为人参甙Rg_2，将三七甙R_1部分转化为三七甙R_2等。达马烷型皂甙对热不稳定的现象联系到人参和三七均有在加工后C_{20}位失糖基皂甙含量增加的趋势[3、5]，这使我们有理由推测迄今所分离到的这类C_{20}位失糖基皂甙（如人参甙Rg_3、Rg_2、Rh_1及三七甙R_2等）有相当一部分是在生药的贮藏、加工、泡制以及提取过程中形成的次级皂甙，而不一定是植物体中的原生成分。

其次，早期的大量工作已证明20（S）-原人参二醇（1）和20（S）-原人参三醇（2）是人参甙的真甙元，酸水解后得到的主要产物人参二醇（3）和人参三醇（4）则是真甙元在酸催化下侧链发生重排而形成的次生甙元[9]。田中治等用稀酸水解人参总皂甙时还得到微量的去氢原人参二醇（isodehedroprotopanaxadiol）（5），他们认为这也是一个工作产物[8]，魏均娴等的“三七叶甙元A”即为该化合物，后者用X射线衍射修正了C_{21}和C_{27}甲基的绝对构型[13]。我们用5%硫酸-乙醇水解三七叶总皂甙，除得到主产物人参二醇（3）外，还分离到异去氢原人参二醇（5），达马烷-20(22)-烯-3β，12β，26-三醇（dammar-20(22)-en-3，12，26-triol）（6），（此即为魏均娴等的“三七叶甙元C”），20(R)-达马烷-3β，12β，20，25-四醇〔20(R)-dammaran-3，12，20，25-tetrol）（7）（即魏均娴的“三七叶甙元D”）〕以及20(S)-和20(R)-原人参二醇的混合物等微量成分。而5、6和7究竟是三七中的原生甙元还是水解过程中的工作产物则需进一步证明。为此，我们又用人参甙Rb_1单体在相同条件下进行水解，其结果不仅得到主产物人参二醇（3），同时还分离到上述各微量成分，这说明这些微量产物（5、6和7）和主产物人参二醇（3）一样均为达马烷型人参皂甙在酸性水解条件下C_{20}位糖基断裂后真甙元的侧链转化形成的工作产物。至于转化的机制，田中治等曾用三氟化硼乙醚处理20（R）-原人参二醇所得产物除人参二醇（3）还分离到微量的异去氢原人参二醇（5）[8]。我们用10%硫酸-甲醇处理人参二醇（3），观察到反应产物中化合物5、6和7的存在，且随着酸的浓度增加和反应时间的延长上述产物有逐渐增加的趋势。这似可说明20（S）-原人参二醇（1）侧链的转化是在酸催化的条件下以及C_{12}位羟基的诱导作用下产生脱氢、脱水或加成反应，经过重排或环化而实现的。

实验部分

1. Rb 组皂甙的加热反应

三七芦头的乙醇提取物用D-101大孔吸附树脂柱层析分离，50%乙醇洗脱得Rb组皂

5% AcOH or 0.1 N HCl or H_2O, △

10% H_2SO_4

1. 20(S)
2. 20(R)

10% H_2SO_4, △

3. R=H　4. R=OH　　5　　6　　7

			R_1	R_2	R_3
人参甙	ginsenoside	Rb_1	$-glc\overset{2\ \ 1}{—}glc$	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}glc$	-H
〃	〃	Rd	〃 〃	-glc	-H
〃	〃	Rg_3	〃 〃	-H	-H
三七甙	notoginsenoside	R_4	〃 〃	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}glc\overset{6\ \ 1}{—}xyl$	-H
人参甙	ginsenoside	Re	-H	-glc	$-O-glc\overset{2\ \ 1}{—}rha$
〃	〃	Rg_1	-H	-glc	-O-glc
〃	〃	Rg_2	-H	-H	$-O-glc\overset{2\ \ 1}{—}rha$
〃	〃	Rh_1	-H	-H	-O-glc
三七甙	notoginsenoside	R_1	-H	-glc	$-O-glc\overset{2\ \ 1}{—}xyl$
〃	〃	R_2	-H	-H	〃 〃
〃	〃	R_3	-H	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}glc$	-O-glc
〃	〃	R_6	-H	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}\alpha-glc$	-O-glc
〃	〃	Fa	$-glc\overset{2\ \ 1}{—}glc\overset{2\ \ 1}{—}xyl$	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}glc$	-H
〃	〃	Fc	〃 〃	$-glc\overset{6\ \ 1}{—}xyl$	-H
〃	〃	Fd	-glc	-glc—ara (fu)	-H

甙，减压蒸除乙醇后于水浴上加热回流10小时，放置，析出结晶，滤取，得人参甙Rg_3，mp 248°C，^{13}C NMR（C_5D_5N）δ：39.1（1），26.6（2），88.9（3），39.6（4），56.4（5），18.4（6），35.2（7），40.0（8），50.4（9），36.8(10)，31.4（11），70.8（12），49.1（13），51.7（14），32.0（15），26.6（16），50.4（17），16.3（18），15.8（19），73.0（20），22.6（21），43.0（22），22.6(23)，125.9（24），130.7（25），25.8（26），16.5（27），28.0（28），17.3（29），17.7（30），104.9（g—1），83.1（g—2），77.8（g—3），71.5（g—4），78.1（g—5），62.6（g—6），105.7（g^1—1），76.8（g^1—2），77.8(g^1—3)，71.5（g^1—4），78.1（g^1—5），62.6（g^1—6），醋酐-吡啶常法制备得乙酰化物，MS m/z:941（M^+－2AcOH－H），755、730（M^+－331＋H）、713（M^+－331－CH_3－H），652、619〔glc $(Ac)_3$-glc$(Ac)_4$〕、452（M^+－619＋H），407、331〔glc $(Ac)_4$〕（基峰），298、289、271、255、243、229、216、202、191、169、135、122、109、60，薄层层析 Rf 值与人参甙 Rg_3 标准品一致。

2.人参甙 Rb_1、Rd、Rg_1和三七甙 R_1的加热反应

上述皂甙单体各约10—20 mg溶于水中，水浴上分别加热回流10小时，反应产物用硅胶G薄层层析〔展开剂：1. 氯仿：甲醇：水（65：35：10）；2. 正丁醇：醋酸：水（4：1：5）；3.氯仿：甲醇：醋酸乙酯：水（2：2：4：1）〕、高效反相薄层层析（HPTLC，Rp-8，E. Merck，展开剂：70—85%甲醇）检查，均分别产生与已知人参 Rg_2、Rg_3、Rh_1和三七甙 R_2 的 Rf 值相一致的斑点。

将人参甙 Rb_1约200 mg 溶于水中，水浴上加热回流10小时后以正丁醇萃取，正丁醇提取物用硅胶柱层析分离，氯仿：甲醇：水（50：10：1）洗脱，得到人参甙 Rg_3。

3.三七叶总皂甙的酸水解

三七叶总皂甙（已知均为 Rb 组皂甙）12 g 于5%硫酸-乙醇中，80°C水浴上加热反应15小时后常法处理，氯仿提取得水解产物4.5 g，丙酮结晶得化合物(3) 500 mg，母液蒸干共4.0 g，以硅胶柱层析分离，石油醚-丙酮梯度洗脱，得化合物(5)约20 mg，(3)740 mg，(1)和(2)的混合物70 mg，(6)50 mg，(7) 80 mg。

化合物(5)的鉴定：针状结晶，mp 209—211°C，$C_{30}H_{50}O_2$（元素分析：$C_{30}H_{50}O_2 \cdot 1/2\ H_2O$，计算值：C 79.77，H 11.38；分析值：C 79.86，H 11.47）；^1H NMR，δ（$CDCl_3$）0.77（3H），0.85（9H），0.95（3H），0.98（3H），1.13（3H），（各单峰，$CH_3\times 7$），3.20（1H、宽峰，3—H），3.65（1H、宽峰，12—H）；MS m/z:442（M^+），427（M—CH_3），409（427—H_2O），399、273、219、207、191、189、175、161、145、135、127、124、121、109（基峰），95、81、69、55。醋酐-吡啶常法乙酰化，得乙酰化物，mp 252—254°C。以上数据与异去氢原人参二醇一致[8]。

化合物(3)的鉴定：以甲醇重结晶，mp 244—246°C，与已知人参二醇标准对照，TLC，IR、^1H NMR及MS一致。

化合物(6)的鉴定：以甲醇重结晶，mp 190—194°C，^1H NMR δ($CDCl_3$):0.76（3H）、0.87（6H）、0.97（3H）、1.00（3H）（各单峰，$CH_3\times 5$），1.19（单

峰，6H，26，27-CH_3），1.63（单峰，3H，21—CH_3），3.17（多重峰，1H，12—H），3.71（多重峰，1H，3—H），5.37（多重峰，1H，22—H）；MS m/z：460（M^+，$C_{30}H_{52}O_3$），442（M—H_2O)，427（442—CH_3），424（M—$2H_2O$），409（424—CH_3），391、384、381、315、207、203、202、189、175、161、147、135、121、109、107、95、93、81（基峰），69，以上数据与达马烷-20（22)-烯-3β、12β，26-三醇一致[12]。

化合物(7)的鉴定：以甲醇重结晶，mp 251—254°C，^1H NMR，δ($CDCl_3$)：0.78、0.89、0.98、1.10（各单峰，3H，$CH_3 \times 4$），1.22（单峰，9H，$CH_3 \times 3$），1.44（单峰，3H，21—CH_3）；MS，m/z：460（M^+—H_2O），445（460—CH_3)，442（M^+—$2H_2O$），427（442—CH_3），424（M—$3H_2O$），409（424—CH_3)，384，377、359、341、207、203、202、191、189、75、163、145、135、127（基峰)，121、109、95、81、69，以上数据与20（R)-达马烷-3β、12β、20、25-四醇一致[13]。

化合物(1)和(2)混合物的鉴定：以甲醇结晶，mp 214—219°C；^1H NMR，δ($CDCl_3$)：0.78(3H)、0.88(6H)、0.97(6H)(各单峰，$CH_3 \times 5$)，1.12（单峰，3H，20—CH_3），1.61、1.67（各单峰，$CH_3 \times 2$，26，27—CH_3)，3.19（多重峰，1H，12—H），3.56（多重峰，1H，3—H），5.10（三重峰，1H，24—H）；MS，m/z：442（M^+—H_2O），424（M^+—$2H_2O$，基峰），409（424—CH_3），384、381、207、203、202、189、175、161、147、135、121、109、95、93、81、69。

4.人参甙Rb_1的酸水解

人参甙Rb_1 1g用5%硫酸-乙醇加热水解15小时后常法处理，氯仿提取得水解产物450 mg，以离心薄层层析分离，石油醚-丙酮洗脱，分别得到化合物(3)、(5)、(6)和(7)单体及(1)和(2)的混合物，各化合物与已知样品对照，TLC〔展开剂：苯-丙酮(7：3)〕、IR、^1H NMR、MS均一致。

5.人参二醇（3）的酸处理反应

人参二醇（3）100 mg 于10%硫酸-甲醇中水浴上回流加热6小时，反应产物用薄层层析检查产生与化合物(5)、(6)、以及(1)和(2)混合物的Rf值相一致的斑点。

参 考 文 献

〔1〕伍明珠，1979：云南植物研究，1（1）：471—473。
〔2〕杨崇仁、伍明珠、周俊，1984：云南植物研究，6（1）：98。
〔3〕杨崇仁、崔占和、伍明珠、周俊，1985：药学通报，20（7）：409—410。
〔4〕杨崇仁、王国燕、伍明珠、周俊，1985：药学通报，20（6）：337—338。
〔5〕杨崇仁、崔占和、伍明珠、周俊，1985：中药通报，10(9)：417—418。
〔6〕Han, B. H., M. H. Park, Y. N. Han, L. K. Woo, U. Sankawa, S. Yahara and O. Tanaka, 1982: *Planta Medica*, 44:146—149.
〔7〕Matsuura, H., R. Kasai, O. Tanaka, Y. Saruwatari, T.Fuwa, J. Zhou, 1983: *Chem. Pharm. Bull.*, 31（7）：2281—2287.
〔8〕Ohsawa, T., T. Tanaka, O. Tanaka and S. Shibata, 1972：*Chem. Pharm. Bull.*, 20（9）：1890—1897.
〔9〕Shibata, S., O. Tanaka, T. Ando, M. Sado, S. Tsushima and T. Ohsawa, 1966: *Chem.*

Pharm. Bull., 14 (6) : 595—600.
[10] Shibata, S., T. Ando, O. Tanaka, 1966: *Chem. Pharm. Bull.*, 14 (10) : 1157—1161.
[11] Taniyasu, S., O. Tanaka, T. R. Yang, J. Zhou, 1982: *Planat Medica*, 44: 124.
[12] Wei, J. X., W. S. Chen, E. Breitmaier, 1982: *Planta Medica*, 45 (3) :167.
[13] Wei, J. X., W. S. Chen, E. Breitmaier et al., 1984: *Planta Medica*, 48 (1) :47.
[14] Yang, T. R., R. Kasai, J. Zhou, O. Tanaka, 1983: *Phytochemistry*, 22 (6) :1473—1478.
[15] Zhou, J., M. Z. Wu, S. Taniyasu, H. Besso, O. Tanaka, Y. Saruwatari and T. Fuwa, 1982: *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (10) :2844—2850.

DEGRADATIONS OF GINSENOSIDES UNDER HEATING AND ACIDIC CONDITIONS

Yang Chongren, Ni Fengyi, Zhou Jun

(Kunming Institute of Botany, Academia sinica)

Ryoji Kasai, Osamu Tanaka

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan)

Abstract The acid labile nature of ginsenosides, the saponins isolated from ginseng and Sanchi-Ginseng [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen] which is also a famous chinese traditional medicine, was observed in an early study on ginsenosides. In this paper, we report that water solutions of ginsenoside Rb_1, Re, Rg_1, and notoginsenoside R_1 decomposed under the condition of heating on water bath to yield prosapogenins, which were shown to be mixtures of C-20 epimer of ginsenoside Rg_3, Rg_2, Rh_1 and notoginsenoside R_1 respectively. Ginsenoside Rb_1 was chosen as the representative ginsenoside which, when treated with 5% H_2SO_4-MeOH not only yielded panaxadiol (3) as a major product, but also yielded isodehydroprotopanaxadiol (5), dammar-20(22)-en-3β, 12β, 26-triol (6), 20 (R)-dammaran-3β, 12β, 20, 25-tetrol (7) and mixture (1, 2) of C-20 epimer of protopanaxadiol as minor constituents. The mechanism of degradations was discussed.

Key words *Panax notoginseng*; *Panax ginseng*; Dammarane saponin; Ginsenosides